



دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی اردبیل

پایان نامه جهت دریافت درجه دکترا

مقایسه اثر کاپتوپریل خوراکی 50mg با ایزوسورباید  
زیربانی 5mg در درمان کریزهیپرتانسیون اورژانسی

**استاد راهنما:**

دکتر سید هاشم سزاوار

**اساتید مشاور:**

دکتر شهاب بهلولی

دکتر عباس رحیمی

**تهیه و تنظیم:**

فرهاد نوری

تاریخ انجام پایان نامه: ۱۳۸۲-۱۳۸۱

شماره پایان نامه: ۰۱۲۴

بسم الله الرحمن الرحيم

چون مطالعه می‌کنی عزیزی، زحمات نگارش این پژوهش را  
تقدیم می‌کنم به تمام کسانی که آن را مطالعه می‌کنند

باد کار فویش کرد و بروزید      آنکه جانی داشت بر جاننش گزید

آنکه غافل بود خود واقف نشد      وای آن جانی که او عارف نشد

### **تقدیم به:**

مادر مهربانم که با عشق و فداکاری خود سرنوشت مرا  
با دستان خود رقم زد و تار و پود وجود خویش را با عشق  
نثار من کرد

### **تقدیم به:**

پدر بزرگوارم که آموزگار صبر و استقامت در مکتب  
زندگی و یگانه امید جاودانه من و روشنی بخش لحظه  
لحظه زندگیم بود

### **تقدیم به:**

برادر عزیزم که مونس همیشگی در تمام لحظات  
زندگیم بود

**تقدیم به:**

**استاد بزرگوارم**

**جناب آقای دکتر سید هاشم سزاوار**

**که با راهنمایی‌های دلسوزانه خویش مرا در تدوین و**

**نگارش این پایان نامه یاری نمودند**

## فهرست مطالب

عنوان	صفحه
چکیده.....	۱
مقدمه.....	۳
مقدمه و اهمیت موضوع:.....	۴
<b>فصل اول: کلیات</b> .....	۶
کریز هیپرتانسیون.....	۷
تعریف.....	۷
مکانیسم ها.....	۱۰
تغییرات ساختاری.....	۱۱
عوامل هم مورال.....	۱۱
اشکال بالینی.....	۱۴
یافته های فوندوسکوپیک.....	۱۵
ارزیابی.....	۱۷
یافته های آزمایشگاهی:.....	۱۷
ارزیابی برای علل تشخیصی.....	۱۸
پیش آگهی.....	۱۹
پیش آگهی و عملکرد کلیوی.....	۱۹
علل مرگ.....	۲۰
انسفالوپاتی هیپرتانسیو.....	۲۰
پاتوفیزیولوژی.....	۲۰

## فهرست مطالب

عنوان	صفحه
تغییرات سیستم عصبی مرکزی .....	۲۴
تشخیص افتراقی .....	۲۴
درمان hypertensive urgencies .....	۲۵
انتخاب داروهای خوراکی .....	۲۸
نیفیدپین .....	۲۹
کاپتوپریل .....	۲۹
کلونیدین .....	۳۰
لابتالول .....	۳۱
دیورتیکها .....	۳۱
فصل دوم: بررسی یا مرور متون .....	۳۲
فصل سوم: مواد و روشها .....	۳۹
فصل چهارم: نتایج .....	۵۰
فصل پنجم: بحث و نتیجه گیری .....	۶۳
پیشنهادهات .....	۶۹
منابع Refrences .....	۷۱

## فهرست جداول

صفحه

عنوان

- توزیع فراوانی افراد تحت مطالعه به تفکیک عوامل مخدوش کننده و نقش آنها در تاثیر بر روند درمان در جداول زیر ترسیم شده است: ۵۳
- جدول ۱- **hypertensive emergencies** ..... ۹
- جدول ۲- معیارهای تشخیص بالینی هیپرتانسیون بدخیم تسریع یافته ..... ۱۴
- شکل ۲- تصویر فوندوسکوپي که نمای تیپیک هیپرتانسیون بدخیم تسریع یافته را نشان می دهد ..... ۱۵
- جدول ۳- ارزیابی اولیه بیماران مبتلا به **hypertensive emergency** ..... ۱۶
- شکل ۳- تغییر مشاهده شده در قطر شریانچه های با مجرای کوچکتر از ۵۰mm در ۸ گره ..... ۲۱
- درصد تغییر قطر، در فشار متوسط شریانی 135mmHg محاسبه شده است. فشار خون با تزریق وریدی آنژیوتانسین II افزایش ..... ۲۱
- داده شده است. ..... ۲۱
- شکل ۴- منحنیهای جریان خون مطلوب مغزی در سطوح متفاوت فشار خون سیستمیک، در موارد با فشار خون نرمال و فشار خون افزایش ..... ۲۲
- یافته. جابجایی منحنی به سمت راست در جریان افزایش فشار خون مزمن در شکل نشان داده شده است. ..... ۲۲
- جدول ۴- بیماریهایی که الگوی **hypertensive emergency** را تقلید می کنند ..... ۲۶
- جدول ۵- داروهای وریدی که برای درمان **hypertensive emergency** مورد استفاده قرار می گیرند ..... ۲۷
- جدول ۶- داروهای خوراکی که در **hypertensive urgencies** کاربرد دارند. ..... ۲۸
- جدول ۱- متوسط کاهش فشار سیستولیک و دیاستولیک به تفکیک در دو گروه دریافت کننده داروی استاندارد (کاپتوپریل) ..... ۵۲
- و داروی مورد مطالعه (ایزوسورباید) ..... ۵۲
- جدول ۲- متوسط کاهش فشار سیستولیک و دیاستولیک به تفکیک جنسی ..... ۵۳
- جدول ۳- توزیع فراوانی افراد تحت مطالعه به تفکیک سابقه مصرف دارو و درصد کاهش در BP دیاستولیک در دو گروه آزمایشی ..... ۵۴
- جدول ۴- توزیع فراوانی افراد تحت مطالعه به تفکیک سابقه مصرف دارو و درصد کاهش در فشارخون سیستولیک در دو گروه آزمایشی ..... ۵۴



## فهرست جداول

صفحه

عنوان

درمان در جداول زیر ترسیم شده است:	۵۳
جدول ۱ - hypertensive emergencies	۹
جدول ۲ - معیارهای تشخیص بالینی هیپرتانسیون بدخیم تسریع یافته	۱۴
شکل ۲ - تصویر فوندوسکوپي که نمای تیپیک هیپرتانسیون بدخیم تسریع یافته را نشان می‌دهد	۱۵
جدول ۳ - ارزیابی اولیه بیماران مبتلا به hypertensive emergency	۱۶
شکل ۳ - تغییر مشاهده شده در قطر شریانچه‌های با مجرای کوچکتر از ۵۰mm در ۸ گره	۲۱
درصد تغییر قطر، در فشار متوسط شریانی 135mmHg محاسبه شده است. فشار خون با تزریق وریدی آنژیوتانسین II افزایش	۲۱
داده شده است	۲۱
شکل ۴ - منحنیهای جریان خون مطلوب مغزی در سطوح متفاوت فشار خون سیستمیک، در موارد با فشار خون نرمال و فشار خون افزایش	۲۲
یافته. جابجایی منحنی به سمت راست در جریان افزایش فشار خون مزمن در شکل نشان داده شده است.	۲۲
جدول ۴ - بیماریهایی که الگوی hypertensive emergency را تقلید می‌کنند	۲۶
جدول ۵ - داروهای وریدی که برای درمان hypertensive emergency مورد استفاده قرار می‌گیرند	۲۷
جدول ۶ - داروهای خوراکی که در hypertensive urgencies کاربرد دارند	۲۸
جدول ۱ - متوسط کاهش فشار سیستولیک و دیاستولیک به تفکیک در دو گروه دریافت کننده داروی استاندارد (کاپتوپریل)	۵۲
وداروی مورد مطالعه (ایزوسورباید)	۵۲
جدول ۲ - متوسط کاهش فشار سیستولیک و دیاستولیک به تفکیک جنسی	۵۳
جدول ۳ - توزیع فراوانی افراد تحت مطالعه به تفکیک سابقه مصرف دارو و درصد کاهش در BP دیاستولیک در دو گروه آزمایشی	۵۴
جدول ۴ - توزیع فراوانی افراد تحت مطالعه به تفکیک سابقه مصرف دارو و درصد کاهش در فشارخون سیستولیک در دو گروه آزمایشی	۵۴

## فهرست جداول

صفحه

عنوان

جدول ۵- توزیع فراوانی افراد تحت مطالعه به تفکیک سابقه مصرف سیگار و درصد کاهش در فشار خون	۵۵
جدول ۶- توزیع فراوانی افراد تحت مطالعه به تفکیک سابقه مصرف سیگار و درصد کاهش در فشار خون	۵۵
جدول ۷- توزیع فراوانی افراد تحت مطالعه به تفکیک سابقه بیماری کلیوی و درصد کاهش در فشار خون	۵۶
جدول ۸- توزیع فراوانی افراد تحت مطالعه به تفکیک سابقه بیماری کلیوی و درصد کاهش در فشار خون	۵۶
جدول ۹- توزیع فراوانی افراد تحت مطالعه به تفکیک سابقه هیپرلیپیدمی و درصد کاهش در فشار خون	۵۷
جدول ۱۰- توزیع فراوانی افراد تحت مطالعه به تفکیک سابقه هیپرلیپیدمی و درصد کاهش در فشار خون	۵۷
جدول ۱۱- توزیع فراوانی افراد تحت مطالعه به تفکیک سابقه بیماری قلبی - عروقی و درصد کاهش در فشار خون	۵۸
جدول ۱۲- توزیع فراوانی افراد تحت مطالعه به تفکیک سابقه CVD و درصد کاهش در فشار خون	۵۸
جداول ۱۳ و ۱۴ و ۱۵ و ۱۶ - توزیع فراوانی افراد تحت مطالعه به تفکیک سابقه HTN و درصد کاهش در فشار خون	۵۹
جداول ۱۷ و ۱۸، توزیع فراوانی افراد تحت مطالعه به تفکیک سابقه دیابت ملیتوس و درصد کاهش فشار خون	۶۰
دو گروه آزمایشی	۶۰

## چکیده

**مقدمه:** اگر چه کریز هیپرتانسیون نقطه کوچکی از افق وسیع هیپرتانسیون به حساب می آید ولی از یک طرف خطرات قابل ملاحظه ای که در کوتاه مدت به جا می گذارد و از طرفی پاسخ برجسته ای که نسبت به داروهای آنتی هیپرتانسیو از خود نشان می دهد توجه به درمان آن را اجتناب ناپذیر ساخته است. کاپتوپریل با توجه به اثر بخشی حدود ۵۰٪ و سیر آهسته در کاهش فشار خون، یکی از داروهای مناسب و استاندارد در درمان هیپرتانسیون **urgent** به شمار می رود. نیتراتهای وریدی نیز در درمان هیپرتانسیون **emergent** که فشار خون افزایش یافته همراه با آسیب ارگانه های هدف می باشند، داروی مناسبی می باشند از طرفی نیتراتهای زیربانی جذب سریع داشته و می توانند منجر به کاهش فشار شوند در حالیکه عوارض مصرف مهارکننده های آنزیم مبدل آنژیوتانسین را از خود نشان نمی دهند و طرز مصرف آنها نیز که زیربانی است راحتتر است. این مطالعه جهت مقایسه اثر کاپتوپریل خوراکی و نیترات زیربانی در درمان فشار خون **urgent** دارد.

**مواد و روشها:** این مطالعه یک کار آزمایی بالینی (**Clinical Trial**) می باشد که بر روی ۱۰۰

بیمار مراجعه کننده به بخش اورژانس بیمارستان بوعلی - علی اصغر شهرستان اردبیل در سال ۱۳۸۱-۱۳۸۲ که با تشخیص کریز هیپرتانسیون اورژانسی مراجعه کرده اند، صورت پذیرفته است. بیماران به صورت کاملاً تصادفی در دو گروه ۵۰ نفری، داروی استاندارد (کاپتوپریل) یا داروی مورد مطالعه (ایزوسورباید زیربانی) را به صورت **double blind** دریافت کردند. فشار خون هر ۱۰ دقیقه به مدت ۹۰ دقیقه در مورد کاپتوپریل و ۲ سی دقیقه متوالی در مورد ایزوسورباید ثبت شد. نتایج با استفاده از نرم افزار آماری **spss** و آزمونهای آماری **t.test** و آنالیز واریانس مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند.

## چکیده

**مقدمه:** اگر چه کریز هیپرتانسیون نقطه کوچکی از افق وسیع هیپرتانسیون به حساب می آید ولی از یک طرف خطرات قابل ملاحظه ای که در کوتاه مدت به جا می گذارد و از طرفی پاسخ برجسته ای که نسبت به داروهای آنتی هیپرتانسیو از خود نشان می دهد توجه به درمان آن را اجتناب ناپذیر ساخته است. کاپتوپریل با توجه به اثر بخشی حدود ۵۰٪ و سیر آهسته در کاهش فشار خون، یکی از داروهای مناسب و استاندارد در درمان هیپرتانسیون **urgent** به شمار می رود. نیتراهای وریدی نیز در درمان هیپرتانسیون **emergent** که فشار خون افزایش یافته همراه با آسیب ارگانه ای هدف می باشند، داروی مناسبی می باشند از طرفی نیتراهای زیربانی جذب سریع داشته و می توانند منجر به کاهش فشار شوند در حالیکه عوارض مصرف مهارکننده های آنزیم مبدل آنژیوتانسین را از خود نشان نمی دهند و طرز مصرف آنها نیز که زیربانی است راحتتر است. این مطالعه جهت مقایسه اثر کاپتوپریل خوراکی و نیترات زیربانی در درمان فشار خون **urgent** دارد.

**مواد و روشها:** این مطالعه یک کار آزمایی بالینی (Clinical Trial) می باشد که بر روی ۱۰۰

بیمار مراجعه کننده به بخش اورژانس بیمارستان بوعلی - علی اصغر شهرستان اردبیل در سال ۱۳۸۱-۱۳۸۲ که با تشخیص کریز هیپرتانسیون اورژانسی مراجعه کرده اند، صورت پذیرفته است. بیماران به صورت کاملاً تصادفی در دو گروه ۵۰ نفری، داروی استاندارد (کاپتوپریل) یا داروی مورد مطالعه (ایزوسورباید زیربانی) را به صورت **double blind** دریافت کردند. فشار خون هر ۱۰ دقیقه به مدت ۹۰ دقیقه در مورد کاپتوپریل و ۲ سی دقیقه متوالی در مورد ایزوسورباید ثبت شد. نتایج با استفاده از نرم افزار آماری **spss** و آزمونهای آماری **t.test** و آنالیز واریانس مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند.

**نتایج و بحث:** با وجود اینکه میزان افت فشار خون در ایزوسورباید بیشتر از کاپتوپریل بود (۲/۱٪ در دیاستول و ۰/۷۳٪ در سیستول) با توجه به مقادیر  $p(0/075)$  در دیاستول و ۰/۳۳ در سیستول) اختلاف معنی داری مشاهده نشد. میزان افت فشار خون در گروه دریافت کننده کاپتوپریل از  $194 \pm 9/115 \pm 2 \text{ mmHg}$  به  $154 \pm 7/86 \pm 2 \text{ mmHg}$  و در گروه دریافت کننده ایزوسورباید از  $198 \pm 10/112 \pm 4 \text{ mmHg}$  به  $155 \pm 8/81 \pm 3 \text{ mmHg}$  ارزیابی شد.

همچنین با وجود اینکه تاثیر هر دو گروه دارو بر فشار دیاستول بیشتر از سیستول بود و تاثیر کاهش فشار در مردان بیشتر از زنان بود (تنها ایزوسورباید بر فشار دیاستول زنان بیشتر از مردان تاثیر گذاشته بود) این موارد نیز اختلاف معنی داری با هم نداشتند. تنها فاکتور مخدوش کننده موثر بر روند درمان که از لحاظ آماری معنی دار بود، سابقه ابتلا به دیابت بود که بر روند تاثیر گذاری کاپتوپریل اثر منفی گذاشته بود.

لذا این مطالعه با توجه به مجموعه عوامل فوق، استفاده از ایزوسورباید زیر زبانی را با توجه به مستقل بودن اثر درمانی از عوامل مخدوش کننده، عوارض جانبی کمتر، سهولت استفاده و تاثیر مطلوب تر، نسبت به کاپتوپریل ارجح می داند.

### کلمات کلیدی:

- 1) HTN Crisis    2) Hypertensive urgency
- 3) Hypertensive emergency    4) Target Organ Damage    5) Isosorbide
- 6) Captopril

# مقدمه

### مقدمه و اهمیت موضوع:

اگر چه کریز HTN نقطه کوچکی از افق وسیع HTN به حساب می آید، ولی از یکطرف خطرات قابل ملاحظه ای که در مدتی کوتاه به جا می گذارد و از طرفی پاسخ برجسته ای که نسبت به داروهای آنتی هیپرتانسیو از خود نشان می دهد توجه به درمان آن را اجتناب ناپذیر ساخته است. (۱)

کاپتوپریل با توجه به اثر بخشی حدود ۵۰٪ و شروع اثر مناسب، داروی مناسب و استاندارد در نوع urgent به شمار می رود. (۲) و (۷) از طرفی نیتراهای وریدی در نوع emergent داروی بسیار مؤثری می باشند، لذا انتظار می رود که انواع زیر زبانی نیترات با توجه به شروع اثر فوری و طول مدت پایداری در نوع اورژانسی که یک فشار خون افزایش یافته بدون target organ damage می باشند، داروی مؤثری باشند. (۶) و (۱) داروی رایج مورد استفاده در اورژانس بیمارستانها در حال حاضر آدالات است که از گروه Ca channel blockers still به شمار می آید. این داروها علاوه بر این که افت سریع و ناپایدار فشار خون می دهند استفاده از آنها نیز برای همگان مقدور نمی باشد (۹) و (۸)

و علاوه بر مسائل فوق مساله نیز مطرح مبتلا به phenomenon می شود که در جریان آن اگر بیمار مبتلا به کریز هیپرتانسیون به طور همزمان بیماری عروق آترواسکلروتیک کرونر قلبی باشد، در صورت مصرف آدالات و به طور کلی بلوکهای کانال کلسیم، که وازودیلاتور می باشند، عروق سالم و غیر آتروتیک بیشتر از عروق انسدادی دچار دیلاتاسیون می شوند و لذا خون بیشتری متوجه عروق سالم می شود و از عروق دارای آتروم به صورت سیکل معیوب مجدداً خون کمتری رد می شود و ایسکمی موجود تشدید می شود. (۲) و (۳)

لذا از مجموعه مطالب گفته شده در فوق می توان احتمال داد که ایزوسورباید زیرزبانی که از